

Toksyczne uszkodzenie mózgu z dominującym zespołem pozapiramidowym i amnestycznym w następstwie zatrucia tlenkiem węgla

Krystian Obara, Sławomir Budrewicz, Marta Waliszewska-Prosół, Agata Rojek, Maria Ejma

Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Tlenek węgla (CO) jest bezbarwnym, bezwonnym, pozbawionym smaku i właściwości drażniących gazem, który preferencyjnie łączy się z hemoglobina z powinowactwem 200–230-krotnie silniejszym niż tlen. Powoduje uszkodzenie narządów najbardziej wrażliwych na niedotlenienie w obrębie układu nerwowego, przede wszystkim mózgowia. Zatrucie CO manifestuje się zróżnicowanym obrazem klinicznym, co przy braku ukierunkowanego wywiadu chorobowego może istotnie utrudnić ustalenie właściwego rozpoznania. W pracy opisano kobietę w wieku 66 lat, u której w następstwie zatrucia CO rozwinęła się encefalopatia z silnie wyrażonym zespołem pozapiramidowym i amnestycznym. W rezonansie magnetycznym mózgowia w obrazach T1-zależnych uwidoczniło się charakterystyczne, hiperintensywne obszary, odpowiadające krwotocznej martwicy obu gałek białych.

Polski Przegląd Neurologiczny 2017; 14 (2): 82–87

Słowa kluczowe: tlenek węgla, CO, zatrucie CO, encefalopatia

Wprowadzenie

Tlenek węgla (CO) jest bezwonnym, bezbarwnym i bezsmakowym gazem, który w warunkach normalnego ciśnienia i w pokojowej temperaturze nie ma właściwości drażniących. Powstaje jako produkt uboczny spalania związków organicz-

nych zawierających węgiel. Jego egzogennymi źródłami są: spaliny samochodowe, piece, silniki zasilane gazem, domowe podgrzewacze wody, środki do usuwania farb zawierające chlorek metylenu, grzejniki do basenów, jak również dym powstający podczas pożaru.

Pierwszy opis toksycznego działania CO pojawił się przed ponad 100 laty w publikacjach Douglasa i wsp. [1]. Autorzy przypisali patogenne działanie niedawno wówczas odkrytemu CO i jego silnemu powinowactwu do hemoglobiny. Wykazali zmniejszoną zdolność przenoszenia tlenu przez hemoglobinę, co było wynikiem blokowania przez cząsteczki gazu miejsc w strukturze białka typowo wiążących tlen. Proponowany mechanizm działania CO tłumaczył obserwacje wskazujące na uszkodzenie struktur najbardziej wrażliwych na niedobór tlenu, przede wszystkim mózgowia. Współcześnie patogenne działanie karboksyhemoglobiny jest także uznawane za kluczowe w zatruciu CO. Niemniej jednak dalsze obserwacje kliniczne oraz prowadzone badania wykazały dodatkowy udział innych mechanizmów chorobowych w przebiegu intoksykacji CO. Już syn J.S. Haldane'a, J.B.S. Haldane, w jednym ze swoich eksperymentów dowiódł, że CO wywołuje letarg u ciem oraz zahamowanie kiełkowania roślin *Lepidium sativum*, mimo że organizmy te są pozbawione hemoglobiny [2]. Od wielu dekad obserwowano również brak dostatecznej korelacji między stężeniem karboksyhemoglobiny a stanem klinicznym zatrutych pacjentów [3]. Bezpośrednie uszkodzenie z niedotlenienia nie

Adres do korespondencji:

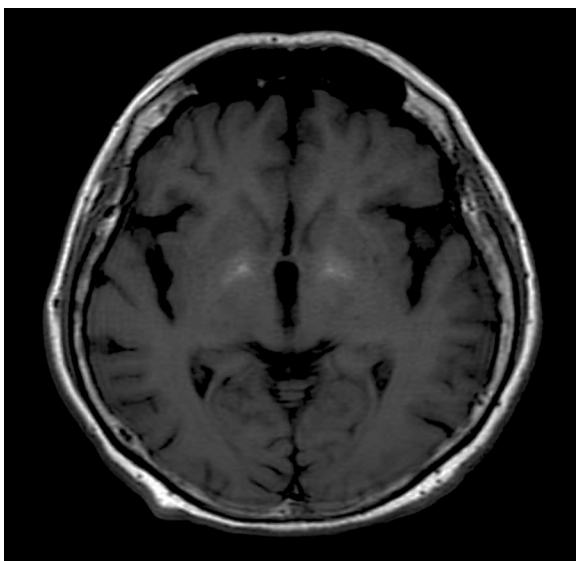
dr n. med. Marta Waliszewska-Prosół
Katedra i Klinika Neurologii
Uniwersytet Medyczny
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
e-mail: marta.waliszewska@gmail.com
Polski Przegląd Neurologiczny 2017; 13 (2): 82–87
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2017 Via Medica

wyjaśnia częstych, groźnych arytmii sercowych [4] ani późnych dysfunkcji poznawczych, które typowo rozwijają się pomiędzy 27. a 270. dniem od ekspozycji na CO [5]. Wyniki leczenia tlenem hiperbarycznym również nie przynoszą spodziewanych efektów, a w opinii Buckleya i wsp. [6] nie ma wystarczających dowodów uzasadniających jego stosowanie w leczeniu pacjentów zatrutych CO.

Opis przypadku

Kobieta w wieku 66 lat, leczona z powodu nadciśnienia tętniczego, niedoczynności tarczycy i w przeszłości reaktywnego zespołu depresyjnego, została znaleziona nieprzytomna w mieszkaniu przyjaciela, który w chwili przyjazdu pogotowia ratunkowego już nie żył. W pomieszczeniu znajdował się stary piec, mogący stanowić źródło zatrucia CO. Chora początkowo była leczona na oddziale intensywnej opieki medycznej. Stwierdzono wówczas porażenie czterech kończyn. W badaniach tomografii komputerowej (TK) i rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) głowy uwidoczniono obustronną symetryczną martwicę gałek białych oraz przebyte zmiany niedokrwienne w obszarze unaczynienia obu tętnic środkowych mózgu. Wyniki badania ultrasonograficznego (USG) tętnic dogłowych, badania elektrokardiologicznego (EKG), badanie EKG metodą Holtera, ultrasonografii (USG) serca mieściły się w granicach normy. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone stężenia kinazy kreatynowej (239 j./l), frakcji sercowej kinazy kreatynowej (27 j./l) oraz dehydrogenazy mleczanowej (LDH, lactate dehydrogenase) (255 j./l), ponadto nieznacznie obniżony szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) (67 ml/min/1,73 m²). Stężenie troponiny I było prawidłowe. W badaniu elektroencefalograficznym (EEG) zarejestrowano spowolnienie czynności podstawowej obu półkul bez zmian napadowych. Po odzyskaniu świadomości chora odbyła konsultację u psychiatry, który wykluczył celowe, samobójcze zatrucie CO.

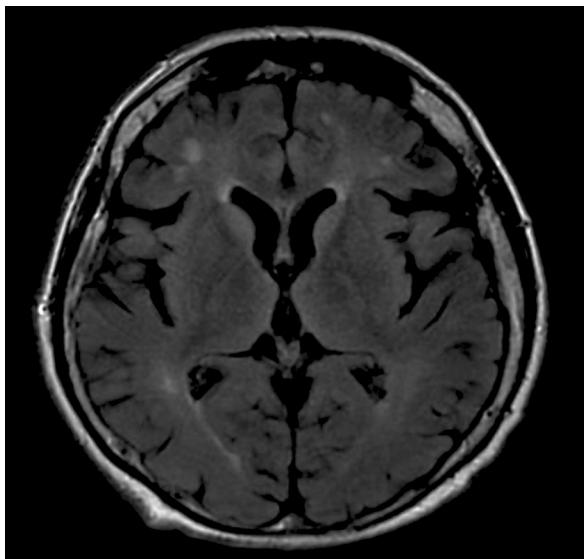
W 9. tygodniu po zachorowaniu pacjentka została przekazana do Kliniki Neurologii we Wrocławiu. Wówczas nawiązywała prosty kontakt słowny, była spowolniona, apatyczna, zorientowana autopsychicznie, natomiast częściowo zdezorientowana allopsychicznie, z trudem wykonywała proste polecenia. W badaniu stwierdzono: „maskowatą” twarz, dodatni objaw pysczkowy,



Rycina 1. Badanie rezonansu magnetycznego głowy, obraz T1-zależny — hiperintensywne wzmocnienie w zakresie obu gałek białych

obustronny objaw dłoniowo-bródkowy i objaw chwytny, ograniczoną ruchomość gałek ocznych, głównie przy spozieraniu ku górze, dyskretny oczopląs poziomy lewej gałki ocznej przy odwodzeniu oraz asymetrię ust na niekorzyść strony lewej. Obserwowano istotne spowolnienie, mierzony (4 pkt. w skali Lovetta) niedowład czterech kończyn z końsko-szpotałym ułożeniem stóp i ze znacznie podwyższonym napięciem mięśniowym. W stawach łokciowych i nadgarstkach był obecny objaw „koła zębatego” (z przewagą po lewej), w kończynach dolnych napięcie miało charakter mieszany, piramidowo-pozapiramidowy. Wykazano prawostronne objawy piramidowe (Babińskiego, Oppenheima, Rossolimo) oraz cechy dysautonomii z nadmierną potliwością. Chora nie utrzymywała pozycji pionowej ani nie kontrolowała czynności zwieraczy.

W kolejnym MRI głowy uwidoczniono obustronnie hiperintensywne obszary w zakresie gałek białych, mogące odpowiadać zmianom po przebytym zatruciu CO (ryc. 1). Stwierdzono również zanik korowy w okolicach obu szczelin Sylwiusza oraz liczne ogniska naczyniopochodne zlokalizowane podkorowo w istocie białej (ryc. 2). W sekwencji obrazowania dyfuzyjnego rezonansu magnetycznego połączonego z techniką echa planarnego (DWI-EPI, *diffusion-weighted imaging-echo planer imaging*) nie wykazano obszarów ograniczonej dyfuzji, w szczególności wczesnych



Rycina 2. Badanie rezonansu magnetycznego głowy, obrazowanie w sekwencji inwersji i powrotu (FLAIR, *fluid attenuated inversion recovery*) — hiperintensywne ogniska odpowiadające przebyтым zmianom naczyniopochodnym zlokalizowane podkorowo w istocie białej płatów czołowych, ponadto poszerzenie przednich odcinków obu szczylin Sylwiusza będące wyrazem odcinkowego zaniku korowego

zmian niedokrwiennych. Zapis EEG mieścił się w granicach normy. W badaniu psychiatrycznym oraz psychologicznym rozpoznano organiczny zespół amnestyczny oraz organiczne zaburzenia nastroju. Wartości ciśnienia i glikemii utrzymywały się w granicach normy. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono nieznacznie podwyższone stężenie enzymów wątrobowych (aminotransferaza asparaginianowa [ASPART, *aspartate* aminotransferase] 39 j./l, aminotransferaza alaninowa [ALAT, *alanine* aminotransferase] 39 j./l), D-dimerów (2,31 ug/ml), hipoproteinemię (6,2 g/dl), obniżenie cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) (25 mg/dl), podwyższone stężenie wolnej tyroksyny (fT₄, *free thyroxine*) (1,28 ng/dl) i przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej (anty-TPO, *antithyroid peroxidase antibodies*) (15,7 jm./ml). Wartość tyreotropiny (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) była prawidłowa.

U pacjentki rozpoznano nasiloną encefalopatię z dominującym zespołem amnestycznym oraz zespołem pozapiramidowym w następstwie zatrucia CO. Za rozpoznaniem tym przemawiały: okoliczności zachorowania, obraz kliniczny z charakterystycznymi zmianami w jądrach podkorowych, widocznymi w obrazach MRI, oraz wykluczenie innych przyczyn choroby.

W leczeniu stosowano preparaty lewodopy w stopniowo zwiększanych dawkach (dawka ostateczna — 550 mg/d.), amantadynę (200 mg/d.), baklofen (50 mg/d.), escitalopram (20 mg/d.), ramipril (5 mg/d.), kwas acetylosalicylowy (75 mg/d.), nodraparynę podskórnie (0,6 ml/d.), lewotyrosynę (100 µg/d.), omeprazol (20 mg/d.). Prowadzono kinezyterapię. Uzyskano poprawę stanu świadomości chorej (wykonywała proste polecenia, chętniej współpracowała w trakcie rehabilitacji), wzrost jej sprawności ruchowej oraz znaczne obniżenie napięcia mięśni kończyn. Z asekuracją dwóch osób była możliwa pionizacja pacjentki (samodzielnie nie utrzymywała postawy wyprostnej). Chora w stabilnym stanie została przekazana do zakładu opiekuńczo-leczniczego.

Omówienie

Wykluczając przypadki śmierci w pożarach, rokrocznie w Stanach Zjednoczonych notuje się około 2700 zgonów, których przyczyną jest zatrucie CO [7]. W przybliżeniu aż 2000 z nich stanowią samobójstwa. W różnicowaniu między samobójstwem a nieszczęśliwym wypadkiem niezwykle istotne są oględziny miejsca zdarzenia (ofiara zwykle znajdowana jest albo w garażu, albo we wnętrzu samochodu z włączonym zapłonem; węże połączone z wylotem rury wydechowej mogą prowadzić do przedziału pasażerskiego pojazdu itp.) [8]. Okoliczności zachorowania opisywanej pacjentki oraz wynik konsultacji psychiatrycznej wskazują, że w tym przypadku do ostrego zatrucia CO doszło przypadkowo w wyniku niesprawności urządzenia grzewczego.

Tlenek węgla wywiera negatywny wpływ na wszystkie narządy i tkanki, jednak szczególnie zagrożone są te najbardziej wrażliwe na niedotlenienie, czyli ośrodkowy układ nerwowy i mięsień sercowy. Już wstępna diagnostyka chorej (EKG, EKG metodą Holtera, USG serca, pomiar stężenia troponiny I) pozwoliła wykluczyć toksyczne uszkodzenie mięśnia sercowego (wykazano jedynie nieznacznie podwyższone stężenie frakcji sercowej kinazy kreatynowej) oraz zaburzenia rytmu serca. W opisanym przypadku stwierdzono jednak uszkodzenie mózgowia w postaci ciężkiej encefalopatii z zespołem amnestycznym i znaczną pozapiramidową sztywnością mięśni, która istotnie pogarszała sprawność ruchową pacjentki, uniemożliwiając jej pionizację i chód.

Obraz kliniczny w zatruciu CO zależy od jego stężenia, czasu ekspozycji oraz indywidualnej wrażliwości poszkodowanego. Do pozaneu-

rologicznych objawów należą między innymi sinoblada skóra (żywoczerwone zabarwienie jest widoczne jedynie po śmierci lub przy ciężkich zatruciach), zaburzenia oddychania, ciepłoty ciała, rytmu serca, hipotonia, uszkodzenie mięśnia sercowego, nerek, wątroby lub przewodu pokarmowego [9]. Do objawów neurologicznych zalicza się: bóle i zawroty głowy, zespół pozapiramidowy, piramidowy i mózdkowy, uszkodzenie nerwów obwodowych, martwicę mięśni, zaburzenia wyższych czynności nerwowych (afazja, apraksja, agnozja), pogorszenie funkcji wykonawczych, encefalopatię, splątanie, dezorientację, drażliwość, zaburzenia świadomości, śpiączkę [9–15].

Objawy zespołu parkinsonowskiego należą do dość częstych powikłań zatrucia CO. W grupie 242 chorych po zatruciu CO, obserwowanych w latach 1986–1996 w Korei Południowej, parkinsonizm zdiagnozowano u 9,5% chorych [16]. U większości z nich nasilony zespół pozapiramidowy pojawił się w ciągu miesiąca od intoksykacji. U wszystkich rozpoznano encefalopatię. Zaburzenia funkcji poznawczych miały różny stopień zaawansowania — od łagodnych do ciężkich. Pojawiły się natychmiast po zatruciu lub z pewnym opóźnieniem wraz z rozwojem zespołu parkinsonowskiego. Innymi powszechnymi objawami były zaburzenia chodu, nietrzymanie moczu i mutyzm. Obserwowano chód drobnymi krokami, hipokinezę, hipomimię, sztywność mięśni, patologiczny odruch gładziny, odruch chwytny i retropulsję. Drżenie zamiarowe było stwierdzane okazjonalnie, natomiast nie odnotowano drżenia spoczynkowego. Wyróżnia się dwa typy parkinsonizmu indukowanego CO (COIP, *CO-induced parkinsonism*): typ postępujący oraz — 3-krotnie częściej obserwowany — typ nawracający, który rozwija się z opóźnieniem, zwykle kilka tygodni po intoksykacji [17]. Rola uszkodzenia neuronów dopaminergicznych w powstaniu COIP nie została jeszcze dostatecznie poznana, mimo to zaobserwowano korzystny efekt stosowania agonistów dopaminy w leczeniu tego zespołu [18, 19].

W badaniu histopatologicznym wykazano, że opóźnione następstwa neurologiczne, wtórne do zatrucia CO, są związane z nasilonym procesem demielinizacyjnym między innymi w hipokampie, korze i zwojach podstawy mózgu [20]. Tlenek węgla przyczynia się również do uszkodzenia śródbłonna w zakresie mikrokrążenia, zwiększając ryzyko zmian miażdżycowych [21]. Przypuszcza się, że ekspozycja na CO może zwiększać szybkość tworzenia się trombin i za-

krzepu w naczyniach [22, 23]. Następczy wzrost aktywności α_2 -antyplazminy jest odpowiedzialny za inaktywację plazminy — kluczowego enzymu w procesie wzbudzania fibrynolizy [23].

Zmiany w MRI mózgowia związane z zatruciem CO wskazują na rozlane uszkodzenie istoty białej oraz wybiórcze uszkodzenie pewnych obszarów istoty szarej. Najbardziej charakterystyczną ze zmian jest obustronna krwotoczna martwica gałki bladej [24]. Martwicę taką autorzy niniejszego artykułu stwierdzili również u omawianej pacjentki. Innymi strukturami, które mogą ulec uszkodzeniu, są kora mózgowa, hipokamp, mózdzek i istota czarna.

Użyteczną techniką obrazową, dającą wgląd w proces chorobowy mózgu i przydatną w ocenie następstw zatrucia CO, jest spektroskopia rezonansu magnetycznego (MRS, *magnetic resonance spectroscopy*). Głównymi badanymi związkami w tej metodzie są N-acetyloasparaginian (NAA), cholina (Cho) i kreatyna (Cr). N-acetyloasparaginian, pierwotnie zlokalizowany w obrębie neuronów, jest specyficznym markerem neuronalnym i aksonalnym, podczas gdy cholina, występująca w błonie komórkowej jako składnik fosfatydylocholiny, jest wskaźnikiem procesu demielinizacyjnego. Kamada i wsp. [25] wielokrotnie przeprowadzili MRS mózgu u kobiety narażonej w przerywany sposób na działanie CO. Stwierdzili znaczne obniżenie stosunku N-acetyloasparaginy do kreatyny i fosfokreatyny oraz nieznacznie podwyższoną proporcję związków zawierających cholinę do kreatyny. Zmiany te korelowały z ciężkością stanu chorej i cofały się wraz poprawą kliniczną. Autorzy podkreślali wyższość MRS nad konwencjonalnymi metodami obrazowymi stosowanymi w diagnozowaniu uszkodzeń narządowych powstałych w wyniku zatrucia CO, wskazując na możliwość precyzyjnego odzwierciedlenia stanu klinicznego pacjenta. Inną techniką, mogącą mieć zastosowanie w diagnostyce pacjentów po zatruciu CO, jest badanie transportera dopaminy w mózgu za pomocą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT, *single-photon emission computed tomography*) przy użyciu 123-IPT, która jest niezawodną metodą oceniającą aktywność dopaminy w neuronach prążkowie [26]. Według raportu Lee i wsp. [27] przy użyciu 123-IPT SPECT mózgu można określić stopień wiązania ligandu (123-IPT) w miejscach zawierających transporter dopaminy i na tej podstawie wyliczyć współczynnik wiązania znacznika BG-OCC/OCC (jądra podstawy-kora potyliczna/kora potyliczna).

U pacjentów z wczesną chorobą Parkinsona stosunek ten jest zazwyczaj niższy niż 2,5. Za pomocą 123-IPT SPECT mózgu stwierdzono znaczącą utratę neuronalnej dopaminy u pacjentów po zatruciu CO, chociaż zmniejszenie współczynnika BG-OCC/OCC nie było tak istotne jak w chorobie Parkinsona [17].

Obecnie nie ma opracowanego sposobu specyficznego leczenia ani profilaktyki parkinsonizmu po zatruciu CO. W dostępnym piśmiennictwie opisano podawanie przez 4 miesiące u 4 pacjentów preparatów lewodopy i triheksyfenidylu, jednak terapia ta nie była skuteczna [16]. Klawans i wsp. [28] przedstawili przypadek chorego z objawami parkinsonizmu po zatruciu CO, u którego poprawa nastąpiła po terapii antycholinergiczej, ale nie po lewodopie. U opisywanej pacjentki początkowa terapia amantadyną okazała się nieskuteczna. Jednak stopniowe zwiększanie dawki lewodopy, włączenie dodatkowo baklofenu i ponowne zastosowanie amantadyny (początkowo dożylnie, następnie doustnie) pozwoliły na uzyskanie znaczącej poprawy pod postacią istotnego zmniejszenia napięcia mięśni kończyn. Ułatwiło to prowadzenie czynno-biernej rehabilitacji i umożliwiło podjęcie prób stopniowej pionizacji pacjentki. Skuteczność leczenia lewodopą wskazuje na częściowe zachowanie funkcji neuronów dopaminergicznych (wychwytyjących lewodopę i przekształcających ją w aktywną formę dopaminy).

Teorie toksyczności CO ewoluują wraz z pojawianiem się nowych metod diagnostycznych i badawczych. Mimo że koncepcja patogennego działania karboksyhemoglobiny z wtórnym niedotlenieniem tkanek pozostaje wciąż aktualna, biologiczne efekty ekspozycji na CO nadal nie zostały w pełni wyjaśnione. Niewątpliwym szkodliwym następstwem zatrucia jest wiązanie się cząsteczek gazu z innymi hemoproteinami, uwalnianie CO oraz zwiększenie produkcji reaktywnych form tlenu, między innymi przez zahamowanie aktywacji cytochromu C [29, 30]. Tlenek węgla wpływa także na wewnątrzkomórkową homeostazę jonową, a przez to również na pobudliwość neuronalną. Na przykład oddziałuje na kanały potasowe bramkowane napięciem Kv2.1, zlokalizowane szczególnie w hipokampie, strukturze niezbędnej w procesach związanych z pamięcią [31].

Opóźnione następstwa intoksykacji CO, w tym nasilone zaburzenia neuropsychiatryczne, stanowią poważne wyzwanie dla dzisiejszej medycyny. O ile postępowanie w ostrej fazie zatrucia zostało

odpowiednio opracowane, o tyle sposoby leczenia i rehabilitacja chorych z późnymi powikłaniami są oparte na pojedynczych doniesieniach. Niewątpliwie potrzebne są dalsze wnikliwe badania dotyczące mechanizmów toksyczności CO z uwzględnieniem ustalenia kierunków leczenia już we wczesnej fazie zatrucia w celu prewencji nieodwracalnych zmian w strukturach ośrodkowego układu nerwowego.

PIŚMIENNICTWO

1. Douglas CG, Haldane JS, Haldane JB. The laws of combination of haemoglobin with carbon monoxide and oxygen. *J Physiol.* 1912; 44(4): 275–304, indexed in Pubmed: [16993128](#).
2. Haldane JB. Carbon monoxide as a tissue poison. *Biochem J.* 1927; 21(5): 1068–1075, indexed in Pubmed: [16743934](#).
3. Hampson NB, Hauff NM. Carboxyhemoglobin levels in carbon monoxide poisoning: do they correlate with the clinical picture? *Am J Emerg Med.* 2008; 26(6): 665–669, doi: [10.1016/j.ajem.2007.10.005](#), indexed in Pubmed: [18606318](#).
4. Dallas ML, Yang Z, Boyle JP, et al. Carbon monoxide induces cardiac arrhythmia via induction of the late Na⁺ current. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186(7): 648–656, doi: [10.1164/rccm.201204-0688OC](#), indexed in Pubmed: [22822026](#).
5. Qingsong W, Yeming G, Xuechun L, et al. The free radical scavenger, edaravone, ameliorates delayed neuropsychological sequelae after acute carbon monoxide poisoning in rabbits. *Undersea Hyperb Med J Undersea Hyperb Med Soc Inc.* 2013; 40: 223–229.
6. Buckley NA, Juurlink DN, Isbister G, et al. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(4): CD002041, doi: [10.1002/14651858.CD002041.pub3](#), indexed in Pubmed: [21491385](#).
7. Occupational safety and health administration. Occupational safety and health guideline for carbon monoxide. <http://www.osha-slc.gov/SLTC/healthguidelines/carbonmonoxide/recognition.html>. (1st January 2017).
8. DiMaio VJ, DiMaio D. Zatrucie tlenkiem węgla. Wydawnictwo medyczne Urban & Partner, Warszawa 2003 : 363–372.
9. Ku CH, Hung HM, Leong WaC, et al. Outcome of patients with carbon monoxide poisoning at a far-east poison center. *PLoS One.* 2015; 10(3): e0118995, doi: [10.1371/journal.pone.0118995](#), indexed in Pubmed: [25745854](#).
10. Rahmani M, Belaidi H, Benabdeljil M, et al. Bilateral brachial plexus injury following acute carbon monoxide poisoning. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2013; 14: 61, doi: [10.1186/2050-6511-14-61](#), indexed in Pubmed: [24314014](#).
11. Wang X, Li Z, Berglass J, et al. MRI and clinical manifestations of delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning. *Pak J Pharm Sci.* 2016; 29(6 Suppl): 2317–2320, indexed in Pubmed: [28167472](#).
12. Lin YT, Chen SY, Lo CP, et al. Utilizing Cerebral perfusion scan and diffusion-tensor MR imaging to evaluate the effect of hyperbaric oxygen therapy in carbon monoxide-induced delayed neuropsychiatric sequelae — a case report and literature review. *Acta Neurol Taiwan.* 2015; 24(2): 57–62, indexed in Pubmed: [26179838](#).
13. Chen SY, Lin CC, Lin YT, et al. Reversible changes of brain perfusion SPECT for carbon monoxide poisoning-induced severe akinetic mutism. *Clin Nucl Med.* 2016; 41(5): e221–e227, doi: [10.1097/RLU.0000000000001121](#), indexed in Pubmed: [26825206](#).
14. García A, Maestro I. Reversible motor and sensory peripheral neuropathy in a patient following acute carbon monoxide intoxication. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 2005; 45(1): 19–21, indexed in Pubmed: [15773259](#).
15. Ubaidulhaq M, Lee YAH, Jiang H. Chorea as the neurological symptom of delayed encephalopathy after carbon monoxide intoxication in a child. *Neurohospitalist.* 2016; 6(3): 130–131, doi: [10.1177/1941874416628606](#), indexed in Pubmed: [27366298](#).
16. Choi IIS. Parkinsonism after carbon monoxide poisoning. *Eur Neurol.* 2002; 48(1): 30–33, doi: [10.1159/000064954](#).
17. Sohn YA, Jeong Y, Kim HS HS, et al. The brain lesion responsible for parkinsonism after carbon monoxide poisoning. *Arch Neurol.* 2000; 57(8): 1214–1218, indexed in Pubmed: [10927805](#).
18. Jaeckle RS, Nasrallah HA. Major depression and carbon monoxide-induced parkinsonism: diagnosis, computerized axial tomography, and

- response to L-dopa. *J Nerv Ment Dis.* 1985; 173(8): 503–508, indexed in Pubmed: [4020369](#).
19. Tack E, de Reuck J. The use of bromocriptine in parkinsonism after carbon monoxide poisoning. *Clin Neurol Neurosurg.* 1987; 89(4): 275–279, indexed in Pubmed: [3690934](#).
20. Shprecher D, Mehta L. The syndrome of delayed post-hypoxic leuko-encephalopathy. *NeuroRehabilitation.* 2010; 26(1): 65–72, indexed in Pubmed: [20166270](#).
21. Parkinson RB, Hopkins RO, Cleavinger HB, et al. White matter hyperintensities and neuropsychological outcome following carbon monoxide poisoning. *Neurology.* 2002; 58(10): 1525–1532, indexed in Pubmed: [12034791](#).
22. Nielsen VG, Kirklin JK, George JF. Carbon monoxide releasing molecule-2 increases the velocity of thrombus growth and strength in human plasma. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2009; 20(5): 377–380, doi: [10.1097/MBC.0b013e32832ca3a3](#), indexed in Pubmed: [19417630](#).
23. Malayaman SN, Cohen JB, Machovec KA, et al. Carbon monoxide releasing molecule-2 enhances α 2-antiplasmin activity. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2011; 22(4): 345–348, doi: [10.1097/MBC.0b013e328344c657](#), indexed in Pubmed: [21330914](#).
24. Chang KH, Han MH, Kim HS, et al. Delayed encephalopathy after acute carbon monoxide intoxication: MR imaging features and distribution of cerebral white matter lesions. *Radiology.* 1992; 184(1): 117–122, doi: [10.1148/radiology.184.1.1609067](#), indexed in Pubmed: [1609067](#).
25. Kamada K, Houkin K, Aoki T, et al. Cerebral metabolic changes in delayed carbon monoxide sequelae studied by proton MR spectroscopy. *Neuroradiology.* 1994; 36(2): 104–106, doi: [10.1007/bf00588070](#).
26. Tatsch K, Schwarz J, Mozley P, et al. Relationship between clinical features of Parkinson's disease and presynaptic dopamine transporter binding assessed with [123 I]IPT and single-photon emission tomography. *Eur J Nucl Med.* 1997; 24(4): 415–421, doi: [10.1007/bf00881814](#).
27. Lee MS, Kim YD, Im JH, et al. 123I-IPT brain SPECT study in essential tremor and Parkinson's disease. *Neurology.* 1999; 52(7): 1422–1426, indexed in Pubmed: [10227629](#).
28. Klawans HL, Stein RW, Tanner CM, et al. A pure parkinsonian syndrome following acute carbon monoxide intoxication. *Arch Neurol.* 1982; 39(5): 302–304, indexed in Pubmed: [7073551](#).
29. Queiroga C, Almeida A, Vieira H. Carbon monoxide targeting mitochondria. *Biochemistry Research International.* 2012; 2012: 1–9, doi: [10.1155/2012/749845](#).
30. Shibamura T, Nakamura R, Hirakawa Y, et al. Observation of in vivo cytochrome-based electron-transport dynamics using time-resolved evanescent wave electroabsorption spectroscopy. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2011; 123(39): 9303–9306, doi: [10.1002/ange.201101810](#).
31. Dallas ML, Boyle JP, Milligan CJ, et al. Carbon monoxide protects against oxidant-induced apoptosis via inhibition of Kv2.1. *FASEB J.* 2011; 25(5): 1519–1530, doi: [10.1096/fj.10-173450](#), indexed in Pubmed: [21248240](#).